**Novi oralni antikoagulansi: povezanost koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka**

HRZZ istraživački projekt (HRZZ-IP)



**Naziv projekta:** Novi oralni antikoagulansi: povezanost koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka

**Broj projekta**: HRZZ-IP-2016-06-8208

**Akronim projekta**: LAB-NOAC

**Trajanje projekta**: 1.4.2017. - 31.3.2021.

**Voditelj projekta**: Dr. sc. Sandra Margetić, znanstveni suradnik, Odjel za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju, Klinički zavod za kemiju, KBC Sestre milosrdnice

**Ime ustanove nositelja na kojoj će se provoditi projekt**: KBC Sestre milosrdnice

**Klinika/Zavod nositelj projekta unutar KBC Sestre milosrdnice**: Klinički zavod za kemiju (KZZK)

**Ugovoreni iznos financiranja**: 600.000,00 kn

**Suradnici na projektu**:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | Ime | Prezime | Titula | Ustanova | Klinika/Zavod | | Vanja | Bašić Kes | Prof. dr. sc. | KBC Sestre milosrdnice | Klinika za neurologiju | | Arijana | Lovrenčić-Huzjan | Prof. dr. sc. | KBC Sestre milosrdnice | Klinika za neurologiju | | Diana | Delić-Brkljačić | Prof. dr. sc. | KBC Sestre milosrdnice | Klinika za bolesti srca i krvnih žila | | Nikola | Pavlović | Dr. med.,  doktorand | KBC Sestre milosrdnice | Klinika za bolesti srca i krvnih žila | | Ivana | Ćelap | Mag. med.  biokem.,  doktorand | KBC Sestre milosrdnice | Klinički zavod za kemiju | | Ana | Bronić | Dr. sc. | KBC Sestre milosrdnice | Klinički zavod za kemiju | | Ivana | Vuga | Mag. med. biokem. | KBC Sestre milosrdnice | Klinički zavod za kemiju | | Silvio | Bašić | Doc. dr. sc. | KB Dubrava | Zavod za neurologiju | | Marija | Brčić | Mag. med. biokem. | KBC Sestre milosrdnice | Klinički zavod za kemiju | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Sandra | Šupraha Goreta | Doc. dr. sc. | Farmaceu-tsko biokemijski fakultet | Zavod za biokemiju i molekularnu biologiju |
| Esmat | Elabjer | Prof. dr. sc. | KBC Sestre milosrdnice | Klinika za traumatologiju |

**Sažetak projekta**

Novi oralni antikoagulansi (NOAK) posljednjih su nekoliko godina uvedeni u prevenciju i liječenje tromboembolijskih bolesti. Prema mehanizmu djelovanja, ovi se lijekovi dijele u dvije skupine: izravni inhibitori trombina (dabigratan) i izravni inhibitori čimbenika zgrušavanja Xa (rivaroksaban, apiksaban). Iako se doziranje NOAK lijekova ne temelji na rezultatima laboratorijskih pretraga, pa stoga niti učestalo laboratorijsko praćenje terapije nije potrebno, dosadašnja iskustva primjene ovih lijekova u kliničkoj praksi nameću i sve intenzivnije rasprave o potrebi procjene antikoagulantnog učinka NOAK lijekova u određenim kliničkim situacijama i populacijama bolesnika. Hipoteza predloženog istraživanja je da povezanost između koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka, odnosno ishoda liječenja, može razlučiti ciljane kliničke situacije i populacije bolesnika u kojih bi kvantitativno određivanje koncentracije lijeka doprinijelo sveukupnom uspjehu liječenja. Stoga su osnovni ciljevi predloženog projekta istraživanje povezanosti koncentracije NOAK lijeka i učinka liječenja, odnosno definiranje kliničkih stanja u kojima bi bilo neophodno, korisno ili potencijalno korisno određivati koncentraciju lijeka.

Istraživanje će biti uključeni bolesnici liječeni NOAK lijekovima u odobrenim kliničkim indikacijama: prevencija i liječenje venske tromboembolije (VTE), te prevencija moždanog udara i sistemne embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija. Laboratorijske metode uključiti će implementaciju specifičnih koagulacijskih pretraga određivanja koncentracije lijeka uz istodobnu primjenu dvaju različitih kvantitativnih testova za svaki pojedini lijek. Očekujemo da će dobiveni rezultati značajno unaprijediti spoznaju i razumijevanje o patofiziološkim procesima bolesnika na NOAK lijekovima uključenih u istraživanje kao i o potencijalnoj primjeni kvantitativnih koagulacijskih pretraga za procjenu antikoagulantnog učinka, te o primjeni standardiziranih protokola u praćenju liječenja, ali i u daljnjim istraživanjima.

Važnost rezultata predloženog istraživanja je u definiranju kliničkih situacija i populacija bolesnika u kojih bi se određivanje koncentracije lijeka pokazalo klinički značajnim. Očekujemo da će rezultati istraživanja biti osnova u kreiranju smjernica za implementaciju specifičnih koagulacijskih pretraga u definiranim kliničkim stanjima bolesnika na NOAK lijekovima na nacionalnoj razini.

**Projektne aktivnosti tijekom 2017.; 2018. i 2019. godine - predstavljanje projekta, posterski radovi i publikacije**

**2017. godina**

**Uvođenje analitičkih metoda i mjernih postupaka za kvantitativno određivanje koncentracije novih oralnih antikoagulansa: dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana na automatiziranim analitičkim sustavima za ispitivanje sustava hemostaze BCSXP (Siemens Healthineers, Njemačka) i Compact MaxR (Stago, Francuska).**

**Izrada cjelokupne dokumentacije za potrebe istraživačkog projekta: protokoli za uzorkovanje i pohranu uzoraka, protokoli za izvođenje cjelokupne laboratorijske dijagnostike, elektronska baza podataka potrebna za uključivanje bolesnika u istraživanje i njihovo praćenje.**

**2018. godina**

**Siječanj 2018**: Početak uključivanja bolesnika Klinike za bolesti srca i krvnih žila i Klinike za neurologiju u istraživanje

**Ožujak 2018**: Predstavljanje HRZZ istraživačkog projekta u KZZK: Novi oralni antikoagulansi - povezanost koncentracije lijeka i antikoagulantnog učinka

**Ožujak 2018**: Diplomski rad na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Naziv rada**: Verifikacija metoda za određivanje koncentracije novih oralnih antikoagulansa: dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana,** diplomantice Ane-Katarine Kralj. Diplomski rad je izrađen i financiran u cijelosti u sklopu istraživačkog projekta HRZZ-IP-06-2016-8208 te obranjen u ožujku 2018. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, uz mentorstvo izv. prof. dr. sc. Nade Vrkić i pod neposrednim voditeljstvom dr. sc. Sandre Margetić.

**Svibanj 2018**:

Početak uključivanja bolesnika Klinike za traumatologiju, Draškovićeva 19 u istraživanje

Kongres Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu HDMBLM, Zagreb 9. - 12. svibnja 2018. Posterski rad: **Peran N, MargetićS, Surjan L, Gverić KrečakV, Tešija-Kuna A. Prikaz slučaja: Mjerenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana kod pacijentice s akutnim bubrežnim zatajenjem. Bioch Med 2018;28(Suppl1):S198-S199.**

**Srpanj 2018**:

Znanstveni skup ISTH: 64th Annual ISTH SSC Meeting, 18.-21.7. 2018. Dablin, Irska: **Margetić S, Bronić A, Ćelap I, Vuga I. Relationship between dabigratan concentrations in plasma and results of routine coagulation assays PT, APTT, TT and fibrinogen. Res Pract Thromb Haemost 2018;2(Suppl1):226.**

Objavljen pregledni rad: **Vuga I, Šupraha Goreta S, Margetić S. Direktni oralni antikoagulacijski lijekovi. Farm Glasnik 2018;74:633-52.**

**2019. godina**

**Ožujak 2019**:

Predstavljanje rezultata HRZZ istraživačkog projekta u KZZK: **Određivanje koncentracije direktnih (novih) oralnih antikoagulantnih lijekova: dabigatrana, rivaroksaban i apiksabana - iskustva i rezultati HRZZ istraživačkog projekta**

**Travanj 2019**:

Pozvano predavanje: **New oral anticoagulants: from the laboratory point of view.** 20th International Meeting of the Danubian League Against Thrombosis and Haemoragic Disorders and 16th International Hemophilia Congress of Turkey, 13.– 17. travnja 2019, Turska.

Posterski rad: **Margetić S, Ćelap I, Šupraha Goreta S, Buben Jelena, Mihić R. Effect of direct oral anticoaulants on dilute Russell's viper venom time screen and confirm assays for lupus anticoagulant testing**.

**Lipanj 2019**: Rektorova nagrada Sveučilišta u Zagrebu za akademsku godinu 2018/19. studentice Jelene Buben u kategoriji Nagrada za individualni znanstveni i umjetnički rad, Biomedicina i zdravstvo. Mentori: doc. dr. sc. Sandra Šupraha Goreta i dr. sc. Sandra Margetić. Naziv rada: **Ispitivanje i usporedba učinka komercijalne doac-stop tablete *i in house* optimirane metode s medicinskim aktivnim ugljenom na uklanjanje interferencije direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova u određivanju pretrage lupus antikoagulans.**

**Srpanj 2019**:

Znanstveni skup: 27th Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis and 65th Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, 6.7. - 10.7.2019., Melbourne, Australija

**Margetić S, Ćelap I, Brčić M, Mihić R. Comparison of peak and trough concentrations of dabigatranb, rivaroxaban, and apixaban with the published expected values in patients with non valvular atrial fibrillation. Res Pract Thromb Haemost 2019;3(Suppl. 1):3-4.**

**Ćelap I, Margetić S, Šupraha Goreta S, Buben J. Activated charcoal is an effective in vitro removal agent of dabigatran and rivaroxaban in plasma of patients who need lupus anticoagulant testing. Res Pract Thromb Haemost 2019;3(Suppl. 1):3161.**

**Studeni 2019:**

**Pozvano predavanje:** kolegij (voditelj doc. dr. sc. Sandra Šupraha Goreta) Suvremene biokemijske tehnike na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu. Naziv predavanja: **Direktni (novi) oralni antikoagulantni lijekovi (DOAC): s laboratorijske točke gledišta. Iskustva istraživačkog projekta LAB-NOAC IP-2016-06-8208.**

**Prosinac 2019:**

Objavljen izvorni znanstveni rad: **Margetić S, Ćelap I, Delić Brkljačić D, Pavlović N, Šupraha Goreta S, Kobasić I, Lovrenčić-Huzjan A. Bašić Kes V. Chromogenic anti-FXa assay calibrated with low molecular weight heparin measurement in patients treated with rivaroxaban and apixaban: possibilities and limitations. Biochem Med 2020;30:010702.**